

*На правах рукописи*

**Абдуллаева Элиза Хосровна**

**Особенности течения глаукомного процесса в постковидном периоде**

3.1.5. – Офтальмология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Еричев Валерий Петрович**

**Официальные оппоненты:**

**Алексеев Игорь Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры офтальмологии

**Лоскутов Игорь Анатольевич**, доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», заведующий отделением офтальмологии

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 9 октября 2023 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, кор. А,Б

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru) Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**М.Н. Иванов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы**

Проблема COVID-19 в офтальмологии остается важной и актуальной, так как отсутствует полное понимание патогенеза глазной симптоматики, степени персистенции коронавируса (SARS-CoV-2) в тканях глаза и обратимости вызываемых изменений (Yachou Y. et al., 2020).

Вследствие большой важности этой проблемы, механизм дегенеративного воздействия COVID-19 на нервную ткань активно изучается с самого начала пандемии. Предположение о возможности инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС было выдвинуто по аналогии с нейротропностью других коронавирусов, в основном, SARS-CoV-1, MERS-CoV и OC43 (Bergmann C. et al., 2006).

В контексте изучения нейротропного действия COVID-19 рассматривается возможность его влияния на глаз как на орган, богатый нервной тканью, а именно, на нервные волокна роговицы (НВР), сетчатку и зрительный нерв (Iadecola C. et al., 2020).

Кроме возможности поражения переднего отрезка глаза в виде конъюнктивитов и кератитов, что широко описано в литературе, рассматривается также возможность нейротропного действия коронавируса на организм. Сообщается, что глиальные клетки и нейроны, в дополнение к эндотелиальным и артериальным гладкомышечным клеткам в головном мозге, экспрессируют рецепторы ACE2, что делает их потенциальными мишенями для SARS-CoV-2 (Zou X., 2020). Такие данные указывают на потенциальное нейротропное участие SARS-CoV-2 (Baig A. et al., 2020). Поэтому очень важно исследовать его нейротропные эффекты и понять лежащие в их основе механизмы. Учитывая способность SARS-CoV-2 воздействовать на нервную систему, неудивительно, что вирусное поражение может сопровождаться нейроофтальмологическими проявлениями (Tisdale A., 2020).

Также важной задачей представляется оценка роли коронавируса в патогенезе осложненного течения послеоперационного периода у больных глаукомой, учитывая его потенциальное нейротропное действие.

Все это обуславливает актуальность дальнейшего изучения влияния инфекционных заболеваний, в первую очередь, COVID-19 инфекции, на течение глаукомы и послеоперационный период АГО.

**Цель настоящего исследования:** изучить возможное влияние коронавирусной инфекции на некоторые особенности течения глаукомного процесса.

**Задачи исследования:**

1. На основании базовых и специальных методов исследования, включая конфокальную микроскопию, провести сравнительный анализ структурно-функциональных изменений у больных глаукомой, перенесших COVID-19.
2. Изучить частоту и характер ранних послеоперационных осложнений, связанных с антиглаукомными вмешательствами у пациентов, перенесших COVID-19.
3. На основании полученных данных определить факторы, влияющие на течение глаукомного процесса в условиях нейротропной инфекции на примере COVID-19.
4. Используя базовые и дополнительные методы предложить алгоритм обследования пациентов с глаукомой, перенесших COVID-19.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с ПОУГ, болевших и не болевших COVID-19, была статистически достоверная тенденция к повышению ВГД в постковидном периоде по сравнению с исходными данными. Однако прогрессирования ГОН по показателям компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН и сетчатки в обеих подгруппах выявлено не было.

2. COVID-19 вызывает нейродегенеративные изменения НВР у офтальмологически здоровых пациентов.
3. У пациентов с глаукомой выявлены нейродегенеративные изменения НВР по данным конфокальной микроскопии, при этом эти изменения коррелируют со стадией глаукомы. Однако дополнительного усугубляющего влияния COVID-19 на НВР не выявлено.
4. У пациентов с глаукомой, перенесших COVID-19 в раннем послеоперационном периоде наблюдалась тенденция к избыточному рубцеванию вновь созданных путей оттока, однако достоверного статистически значимого различия с группой контроля не выявлено.

#### **Научная новизна исследования:**

1. Впервые проведено ретроспективное сравнительное исследование влияния COVID-19 на структурно-функциональные показатели, характеризующие течение глаукомного процесса (уровень ВГД, компьютерная периметрия, ОКТ ДЗН и сетчатки), у больных с ПОУГ в постковидном периоде по сравнению с исходными данными.
2. Впервые проведена оценка состояния нервных волокон суббазального слоя роговицы у здоровых, перенесших COVID-19.
3. Проведена дополнительная оценка состояния нервных волокон суббазального слоя роговицы у больных ПОУГ, перенесших COVID-19, по сравнению с контрольной группой.
4. Впервые дана оценка и изучены характер и частота ранних послеоперационных осложнений у пациентов с глаукомой, перенесших ранее COVID-19.

#### **Теоретическая значимость работы:**

1. Доказано нейродегенеративное влияние глаукомы на суббазальный слой НВР с его постадийным характером прогрессирования у пациентов с ПОУГ.
2. Выявлен нейродегенеративный характер изменений в суббазальном слое НВР у здоровых, перенесших COVID-19.

3. Оценены частота и характер ранних послеоперационных осложнений у пациентов с глаукомой, перенесших COVID-19.

### **Внедрение результатов работы:**

Результаты настоящего исследования внедрены в лечебную и научно-исследовательскую деятельность ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М. М. Краснова».

### **Методология и методы исследования**

Основой диссертации является применение методов научного познания. Настоящая работа выполнена в соответствии с принципами научного исследования и исполнено в дизайне открытого комбинированного сравнительного исследования с использованием клинических, инструментальных и аналитических методов.

### **Степень достоверности результатов и апробация материалов исследования**

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом клинического материала (86 пациентов, 130 глаз), постановкой корректной цели и задачи исследования, использованием современного сертифицированного офтальмологического оборудования и статистического программного обеспечения для обработки результатов исследования.

Результаты исследования доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИ глазных болезней» им. Краснова.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Получен патент РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

сокращений, списка литературы. Диссертация содержит 10 таблиц, иллюстрирована 18 рисунками. Список литературы включает в себя 160 источников, из них 15 отечественных и 145 иностранных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Материал и методы исследования:**

Все исследования выполнены на базе отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова».

Всего исследованием было охвачено 86 человек (130 глаз).

В 1-ю основную группу вошло 32 пациента (62 глаза) со стабилизированной ПОУГ I-III стадии, которые были разделены на подгруппы в зависимости от наличия перенесенной COVID-19 в анамнезе. В обеих подгруппах был проведен ретроспективный анализ таких основных клинических характеристик, как уровень ВГД, компьютерная периметрия, ОКТ ДЗН и сетчатки в доковидный и постковидный период с целью оценки течения глаукомного процесса в динамике после перенесенной коронавирусной инфекции.

В основную группу 2 вошло 40 пациентов (40 глаз) с декомпенсированной глаукомой, которым была показана плановая антиглаукомная хирургия с целью стабилизации ВГД и сохранения зрительных функций. Пациенты этой группы также в свою очередь были разделены на подгруппы в зависимости от наличия перенесенной COVID-19 в анамнезе для оценки влияния данной инфекции на частоту ранних послеоперационных осложнений.

В группу 3, выступающую в качестве контрольной, вошло 14 здоровых испытуемых, переболевших COVID-19, (28 глаз) без видимой офтальмологической патологии.

Давность заболевания не превышала полгода. Диагноз COVID-19 был подтвержден методом ПЦР.

### **Методы клинического исследования**

С целью уточнения диагноза и оценки состояния зрительных функций всем больным проводился комплекс стандартных исследований, включавший сбор жалоб и анамнеза, определение остроты зрения с коррекцией и без, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию, гониоскопию,



пневмотонометрию, статическую периметрию, оптическую когерентную томографию диска зрительного нерва. Специальные офтальмологические методы диагностики: оптическая когерентная томография диска зрительного нерва, конфокальная микроскопия роговицы. Обработку полученных данных конфокальной микроскопии проводили, используя программное обеспечение Linc 1.2S. С помощью этой программы возможна количественная оценка структурного состояния НВР, а именно степень их извитости; программа позволяет вычислить коэффициент анизотропии направленности ( $K_{\Delta L}$ ) и симметричности направленности ( $K_{sym}$ ) НВР.

Для оценки влияния перенесенного COVID-19 на частоту и характер интра- и ранних послеоперационных осложнений всем пациентам 2 основной группы в зависимости от клинической ситуации были выполнены хирургические вмешательства двух типов: СТЭ и НГСЭ. Состояние оперированного глаза оценивали на следующий день и через 7 дней после операции.

#### **Методы статистической обработки и представления данных**

Обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.21 x64 и пакета статистического анализа Microsoft Excel 2013. Параметры представлены в формате Me (Q25%; Q75%), где Me - медиана, а Q25% и Q75% - квартили. При сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок - U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался меньшим 0,05. Проводимое исследование не противоречило принципам этического отношения к проведению исследований, разработанными Всемирной медицинской ассоциацией (World Medical Association, WMA), подтвержденных локальным этическим комитетом.

## **Результаты исследования**

### *Исследование контрольной группы*

В результате исследования пациентов контрольной группы, а именно при измерении роговично-компенсированного ВГД (IOP<sub>cc</sub> = 15,0 [9,3;20,6] мм.рт.ст.) и проведении статической периметрии не было выявлено каких-либо патологических изменений (MD=0,52 [-0,9;0,8] dB, PSD=1,26 [1,05;1,59] dB, VFI=98 [97;100] %). Все исследуемые показатели офтальмологически здоровых пациентов, перенесших COVID-19, соответствовали возрастной норме.

Совокупные результаты ранее проводившихся исследований о нейродегенеративном влиянии COVID-19 на нервную систему, в том числе на НВР, позволяют предположить, что COVID-19 может обладать нейродегенеративным действием и на ганглиозные клетки сетчатки и волокна зрительного нерва.

С этой целью в контрольной группе здоровых лиц (имеющие в анамнезе COVID-19) была выполнена ОКТ. Средние показатели ОКТ (GCC, RNFL, Rim area и Cup area) соответствовали нормальным значениям (Avg.RNFL=103,04 [98,32;110,05]  $\mu$ m, Rim area=1,54 [1,13;1,77] mm<sup>2</sup>, Cup area=0,47 [0,22;0,64] mm<sup>2</sup>, Avg.GCC= 93,31 [89,8;97;12]  $\mu$ m). Прослеживалась характерная и зависимая от возраста динамика снижения толщины GCC ( $r=-0,672$ ;  $p=0,005$ ) и RNFL ( $r=-0,713$ ;  $p=0,002$ ).

Несмотря на отсутствие изменений по показателям уровня ВГД, компьютерной периметрии и ОКТ, использованный метод конфокальной микроскопии позволил выявить признаки роговичной нейродегенерации в 3 группе пациентов. Достоверная информация об изменениях в суббазальном слое НВР была получена благодаря проведению анализа конфокальных снимков и объективизации данных с помощью программного обеспечения Liner 1.2S.

За норму были приняты конфокальные изображения суббазального слоя НВР со следующими характеристиками: на снимках отмечается большое число волокон, НВР имеют достаточную толщину, параллельный и однонаправленный ход, наблюдалось их дихотомическое деление (рис. 1А).

Обследование здоровых лиц из группы 3, перенесших COVID-19, показало наличие патологических изменений структуры слоя НВР. Эти изменения на конфокальных снимках характеризовались уменьшением длины и диаметра НВР и нарушениями равномерности их хода. При этом нервные волокна имели «чёткообразную» структуру, наблюдалось деление волокна на отростки второго, третьего и более порядка. Отмечено увеличение количества макрофагов (клеток Лангерганса) (рис. 1Б).

Патологические изменения в суббазальном слое роговицы у добровольцев, перенесших COVID-19, свидетельствует о нейродегенеративном действии SARS-CoV-2 на НВР у лиц без фоновой офтальмопатологии.

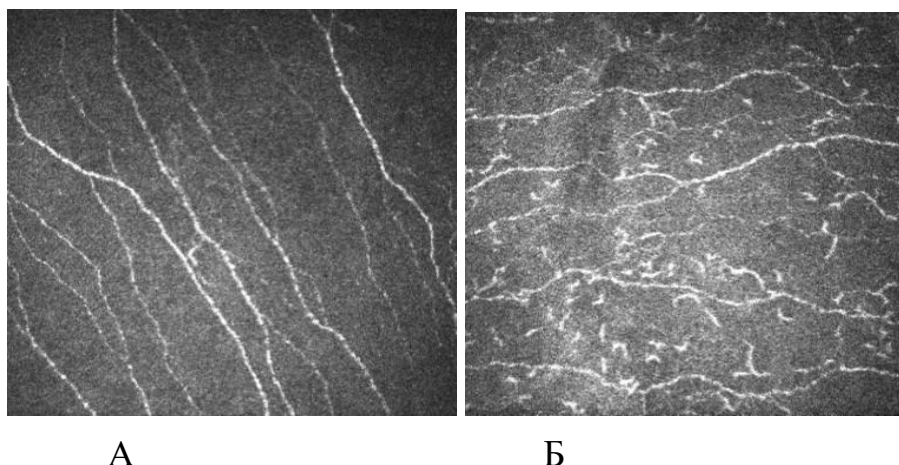


Рис. 1. А – конфокальное изображение НВР в норме; Б – конфокальное изображение НВР исследуемых контрольной группы (пациент из группы контроля через 3 мес после перенесенного COVID-19).

С целью объективизации данных конфокальной микроскопии пациентов 3 группы были также проанализированы данные, полученные при обработке снимков в программном обеспечении Linc 1.2S. Оба показателя: коэффициент анизотропии ( $K_{AL}$ ) и коэффициент симметричности направленности ( $K_{sym}$ ) отличались от нормальных значений ( $K_{AL}$  2,64 [2,46;2,92],  $K_{sym}$  0,89 [0,86;0,93]). За норму были приняты данные, полученные в ранее проведенном исследовании, где в группе здоровых лиц были получены следующие значения:  $K_{AL} = 3,71 \pm 1,40$ ;

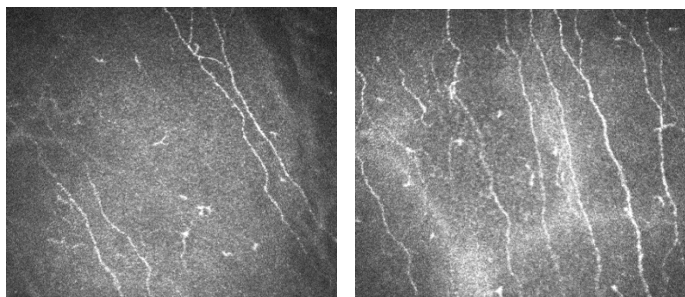
$K_{sym} 0,9 \pm 0,15$  [Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. Медицинская техника 2015; 3:23-25].

Описанные выше дегенеративные изменения нервных волокон у этих пациентов, по всей вероятности, были вызваны перенесенной коронавирусной инфекцией, что подтверждает тропность вируса к нервной ткани глаза. Примечательным является значительное увеличение количества макрофагов (12,5 [3,8;18,3]), что также подтверждает воспалительный генез указанных изменений.

Некоторым пациентам 3 группы (здоровые лица, переболевшие COVID-19) удалось выполнить исследование на более поздних сроках наблюдения (3-6 месяцев). Полученные результаты позволили отметить увеличение количества НВР, наблюдалось также их утолщение и восстановление параллельного хода НВР (рис. 2).

Такие изменения косвенно могут свидетельствовать о возможной регенераторной способности НВР в ранние сроки после перенесённой болезни. Кроме того, при количественной оценке хода и структуры НВР отмечено восстановление коэффициента  $K_{AL}$  и  $K_{sym}$ .

Следует отметить, что у пациентов старших возрастных групп отмечено снижение количества НВР и увеличение их извитости по сравнению с более молодыми. Это подтверждается при корреляционном анализе по методу Спирмана, где обнаружена отрицательная корреляционная связь по  $K_{AL}$  ( $r=-0,23$ ;  $p<0,05$ ), длине основных НВР и их отростков ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ).



А

Б

Рис. 2. А – конфокальное изображение НВР (пациент из группы контроля через 3 мес после перенесенного COVID-19); Б – конфокальное изображение НВР (пациент из группы контроля через 3 мес после перенесенного COVID-19).

### *Результаты исследований не оперированных пациентов с ПОУГ*

Учитывая, что коронавирусная инфекция при проникновении в организм, в том числе и ткани глаза, может обладать некой нейротропной активностью, что было выявлено у офтальмологически здоровых лиц, предполагается, что у пациентов с уже имеющейся глаукомной оптической нейропатией этот вирус может усугублять течение глаукомного процесса в виде ухудшения структурно-функциональных показателей.

С этой целью были проанализированы подгруппа 1.1. (ПОУГ I-III стадий, перенесших COVID-19; 15 больных, 29 глаз); и подгруппа 1.2. (пациенты с ПОУГ I-III стадий, не болевшие COVID-19; 17 больных, 33 глаза). Во всех случаях наличие или отсутствие COVID-19 в анамнезе подтверждалось результатом проведенной ранее ПЦР.

В нашем исследовании у всех пациентов двух подгрупп был проведен ретроспективный анализ основных структурно-функциональных показателей, характеризующих течение глаукомного процесса у пациентов с ПОУГ в доковидный период и в период пандемии, а именно уровень роговично-компенсированного ВГД, данные ОКТ ДЗН и сетчатки и компьютерной периметрии.

В результате ретроспективного анализа медицинских карт пациентов, перенесших COVID-19, была выявлена статистически достоверная тенденция к субкомпенсации уровня ВГД в постковидном периоде ( $p=0,015$ ) (рис.3).

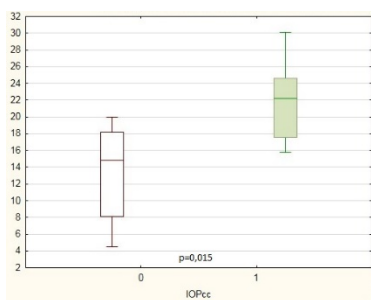


Рис. 3. Динамика уровня ВГД у пациентов подгруппы 1.1. до пандемии и после перенесенной COVID-19.

Все показатели компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН и сетчатки соответствовали стадии ГОН. Однако отрицательной динамики после перенесенной COVID-19 в отношении прогрессирования ГОН по данным компьютерной периметрии: MD ( $p=0,898$ ), PSD ( $p=0,609$ ), VFI ( $p=0,406$ ) и ОКТ ДЗН и сетчатки: Avg.RNFL ( $p=0,973$ ), Rim area ( $p=0,961$ ), Cup area ( $p=0,798$ ), Avg.GCC ( $p=0,898$ ) у этих пациентов выявлено не было.

В подгруппе 1.2. (не болевшие COVID-19) также была проведена оценка течения глаукомного процесса в динамике до начала и в период пандемии по показателям уровня ВГД, компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН и сетчатки.

В подгруппе пациентов с ПОУГ, не болевших COVID-19, в период пандемии отмечались более высокие цифры ВГД по сравнению показателями в доковидный период. Средние значения ВГД статистически достоверно отличались при оценке в динамике ( $p=0,0268$ ) (рис. 4). В целом у пациентов подгруппы 1.2. так же как и в подгруппе 1.1. была тенденция к субкомпенсации ВГД. Необходимо отметить, что степень нарушения компенсации ВГД в подгруппе 1.1. была значительнее.

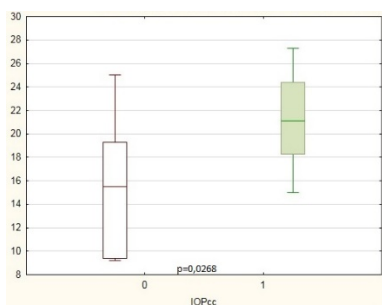


Рис. 4. Динамика уровня ВГД у пациентов подгруппы 1.2. до и в период пандемии коронавирусной инфекции.

При оценке результатов статической периметрии у этих пациентов были выявлены закономерные, типичные признаки нарушения зрительных функций по типу глаукомных (например, расширение слепого пятна, диффузное снижение светочувствительности, верхняя дугообразная скотома, назальная ступенька и т.д.). Анализ динамики показателей компьютерной периметрии в подгруппе пациентов с ПОУГ, не болевших COVID-19, не показала статистически достоверного различия по показателям MD ( $p=0,943$ ), PSD ( $p=0,520$ ) и VFI ( $p=0,886$ ).

У всех пациентов с глаукомой, входивших в 1.2. подгруппу (пациенты с ПОУГ, не болевшие COVID-19), проведенная ОКТ выявила типичные признаки нейропатии сетчатки и ДЗН, выражавшиеся в уменьшении толщины ГКС и СНВС, снижении площади нейроретинального пояска и увеличении площади экскавации.

Статистически достоверного различия в показателях толщины GCC ( $p=0,720$ ), RNFL ( $p=0,520$ ), площади нейроретинального пояска ( $p=0,943$ ) и экскавации ( $p=0,720$ ) в период до и после начала пандемии выявлено не было.

По результатам конфокальной микроскопии в подгруппе 1.2. (пациенты с ПОУГ, не болевшие COVID-19) на снимках были выявлены значительные изменения в суббазальном слое НВР, что выражалось значительным уменьшением их количества, истончением, извитостью, прерывистость хода, нарушением дихотомического деления (рис. 5).

Показатели, полученные при обработке конфокальных снимков и данных с использованием программного обеспечения, резко отличались от возрастной нормы: средние показатели  $K_{ML}$  был значительно снижен у пациентов с ПОУГ (2,2 [2;2,7]), а  $K_{sym}$  увеличен соответственно (0,94 [0,9;0,97]). Также отмечено незначительное повышение количества макрофагальных клеток (5 [2;11,8]), что может свидетельствовать о наличии хронического нейровоспалительного процесса у пациентов с глаукомой.

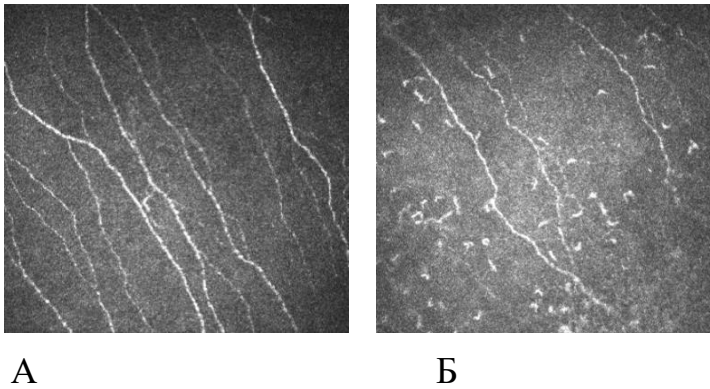


Рис. 5. Конфокальные изображения НВР: А – норма, Б – подгруппа 1.2.

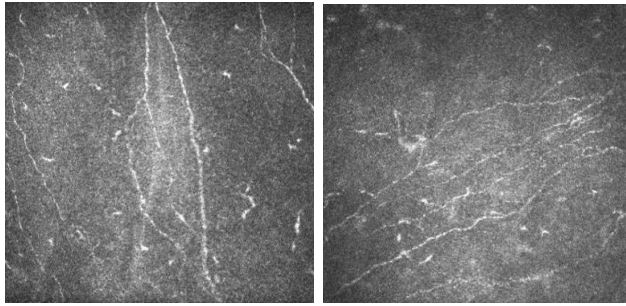
При этом описанные выше изменения нарастали по мере прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. Это подтверждается при корреляционном анализе по методу Спирмана, где обнаружена отрицательная корреляционная связь по  $K_{AL}$  ( $r=-0,451$ ;  $p<0,05$ ), и положительная по  $K_{sym}$  ( $r=0,521$ ;  $p<0,05$ ).

То есть наличие глаукомы в анамнезе является усугубляющим фактором риска развития патологических нейродегенеративных изменений в суббазальном слое НВР, при этом выраженность этих изменений зависит от стадии ГОН.

Анализ результатов обработки конфокальных снимков подгрупп 1.1. и 1.2. показал наличие патологических изменений в суббазальном слое НВР роговицы: в обеих подгруппах на конфокальных снимках отмечено снижение количества нервных волокон, их выраженная извитость, истончение, нарушение дихотомичности в сравнении со снимками здоровых, принятых за норму (рис. 6).

Статистическая обработка данных для независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни не выявила достоверных различий по показателям  $K_{AL}$  и  $K_{sym}$  в исследуемых подгруппах. Более того, коэффициент достоверности был гораздо выше статистически значимого.





А

Б

Рис.6. Конфокальные изображения НВР: А – подгруппа 1.1., Б – подгруппа 1.2.

Ранее при сравнении подгрупп здоровых и пациентов с ПОУГ был продемонстрирован характер нейродегенеративного влияния глаукомы на суббазальное нервное сплетение роговицы. Поэтому при проведении анализа результатов статистической обработки данных рассматриваемых подгрупп (пациенты с ПОУГ, болевшие и не болевшие COVID-19) мы учитывали тот факт, что основной причиной низких показателей длины и извитости у таких пациентов является глаукома. Однако наличие нейродегенеративного влияния COVID-19 на НВР у офтальмологически здоровых добровольцев нашего исследования дает возможность предположить, что COVID-19 все же может усугублять существующую при глаукоме нейродегенерацию роговицы.

По-видимому, наличие существующих нейродегенеративных изменений НВР у пациентов с глаукомой не позволяет выявить дополнительное, усугубляющее нейропатию влияние COVID-19 на НВР. Таким образом, чем выше стадия глаукомы и чем более низкие исходные показатели извитости и симметричности НВР, тем сложнее увидеть на этом фоне усиление нейродегенерации, вызванное COVID-19. Некоторые конфокальные снимки пациентов с ПОУГ, не перенесших в анамнезе COVID-19, имели даже более высокие показатели состояния НВР по сравнению с пациентами сравниваемой подгруппы.

### *Результаты исследований оперированных пациентов с ПОУГ*

В зависимости от наличия в анамнезе перенесенного COVID-19 из пациентов с показаниями к АГО были сформированы две подгруппы: подгруппа 2.1. из больных, перенесших COVID-19 (15 пациентов, 15 глаз), подгруппа 2.2. из больных без COVID-19 в анамнезе (25 пациентов, 25 глаз).

Пациенты обеих подгрупп были с развитой или далеко зашедшей стадиями глаукомы. Из всех пациентов, отобранных для данного исследования, 9 пациентам (22% случаев) была выполнена СТЭ, 31 пациенту (78% случаев) была выполнена НГСЭ.

Во всех случаях проведения НГСЭ через месяц после хирургического вмешательства всем пациентам была проведена лазерная десцеметогониопунктура для пролонгации гипотензивного эффекта операции. При наличии признаков раннего избыточного рубцевания в зоне фильтрации десцеметогониопунктуру проводили в более ранние сроки с той же целью.

Одним из значимых факторов, который может влиять на развитие интра- и послеоперационных осложнений, является высокий уровень ВГД перед хирургическим вмешательством. В нашем исследовании уровень офтальмотонуса до операции был не компенсирован в обеих группах и составлял по подгруппам 27,8 [24,1;30,5] и 26,6 [21,2;31,9] мм рт.ст., соответственно.

К ранним послеоперационным осложнениям (до 7 дней) мы относили гифему, синдром мелкой передней камеры, ЦХО, наружную фильтрацию ВГД, офтальмогипертензию вследствие раннего послеоперационного рубцевания тканей в области зоны хирургического вмешательства, блокада зоны хирургического вмешательства корнем радужки, явления переднего пластического увеита, избыточную васкуляризацию фильтрационной подушки. Частота развития осложнений в подгруппах 2.1. и 2.2. (пациенты с COVID-19 в анамнезе и без нее, перенесшие плановую АГО) представлена в табл. 1.

Таблица 1. Частота основных осложнений по подгруппам.

| Группы         | Частота осложнений, % |         |             |                     |
|----------------|-----------------------|---------|-------------|---------------------|
|                | ЦХО                   | Гифема  | Гипертензия | Локальная гиперемия |
| Подгруппа 2.1. | 6,7                   | 13,3    | 26,7        | 33,3                |
| Подгруппа 2.2. | 8,0                   | 12,0    | 24,0        | 28,0                |
|                | p=0,854               | p=0,142 | p=0,09      | p=0,27              |

Через 7 дней после АГО средний уровень офтальмотонуса по подгруппам был 10,2 [8,5;15,5] и 12,3 [8,9;17,1] мм. рт.ст., соответственно.

В раннем послеоперационном периоде при повышении офтальмотонуса, когда уровень ВГД не соответствовал целевым значениям стадии глаукомы, предпринимали ряд мер по его нормализации. Конъюнктивально-склеральное или склеро-склеральное сращение было показанием для проведения субконъюнктивального и/или субсклерального нидлинга, при невозможности проведения нидлинга или его неэффективности возобновляли гипотензивную терапию.

У 7 пациентов (70%) с признаками раннего избыточного рубцевания потребовалось проведение нидлинга. В подгруппе 2.1. троим пациентам был выполнен успешный нидлинг (офтальмогипертензия переходила в нормотонию сразу после процедуры), однако при повторном осмотре на 7 день после операции у одного пациента также были признаки конъюнктивально-склерального сращения, что потребовало выполнения повторного нидлинга.

В контрольной подгруппе 2.2. 4-м пациентам потребовалось выполнение нидлинга в раннем послеоперационном периоде, во всех случаях манипуляция была успешной (была достигнута нормотония), при осмотре на 7 день после операции повторного нидлинга не потребовалось.

У троих пациентов обеих подгрупп повышение ВГД в послеоперационном периоде было связано с блокадой угла передней камеры в зоне вмешательства

корнем радужки. В таких случаях проводили лазерную реконструктивную иридопластику (иридосинехиолизис), после чего эвакуация ВГЖ через вновь созданный путь оттока восстанавливалась.

В подгруппах не было выявлено статистически достоверной разницы в частоте развития ранних послеоперационных осложнений: локальной гиперемии ( $p=0,27$ ), избыточного раннего послеоперационного рубцевания и связанной с ним офтальмогипертензии ( $p=0,09$ ), ЦХО ( $p=0,854$ ) и гифемы ( $p=0,142$ ). Отсутствие различий в частоте развития гиперемии и раннего рубцового ответа можно объяснить наличием у пациентов, перенесших COVID-19, затяжного постковидного синдрома. Из литературы известно, что у таких пациентов во время заболевания происходит чрезмерный выброс воспалительных цитокинов, известный как «цитокиновый шторм», который в дальнейшем компенсаторно приводит к постинфекционной иммуносупрессии. Однако следует иметь в виду, что большая часть осложнений у основной группы пациентов, перенесших COVID-19, приходится именно на офтальмогипертензию (у каждого 4-го пациента было отмечено повышение ВГД) и локальную гиперемию в зоне хирургического доступа, что требовало выполнения дополнительных мер по нормализации офтальмотонуса. Это не исключает возможности избыточной выработки провоспалительных факторов в ответ на хирургическое вмешательство и развития асептического воспаления у этих больных.

ЦХО, синдром мелкой передней камеры с типичной для этого осложнения клинической картиной у пациентов обеих групп заняло небольшой процент случаев: 6,7 и 9,4% соответственно. Все пациенты данного исследования имели некомпенсированный уровень офтальмотонуса в предоперационном периоде. В патогенезе возникновения рассматриваемого осложнения важную роль играет резкий перепад ВГД во время хирургического вмешательства. Однако в данном случае нужно учитывать тот факт, что подавляющему большинству пациентов была выполнена НГСЭ, которая, в отличие от операции проникающего типа, не предполагает прямого сообщения передней камеры с подконъюнктивальным пространством, что снижет риск развития ЦХО.

Геморрагические осложнения в виде гифем у пациентов обеих подгрупп встречались в небольшом проценте случаев: 8,3 и 10,9%, соответственно. Гифемой считали наличие крови или форменных элементов крови в передней камере. В подгруппе 2.1. незначительная доля гифем может быть объяснена коагулопатией у этих пациентов в постковидном периоде, которая характеризуется гиперкоагуляцией, повышенным тромбообразованием и гиперфибриногенемией. В дополнение к вышеизложенному следует сказать, что образование гифемы характерно в основном для операций проникающего типа, что подтвердилось в нашем исследовании: большей части пациентов с гифемой в обеих подгруппах была выполнена СТЭ.

## **ВЫВОДЫ**

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале (86 пациентов, 130 глаз) с ПОУГ выполнены основные клинические структурно-функциональные исследования (ВГД, компьютерная периметрия, ОКТ ДЗН и сетчатки, конфокальная микроскопия роговицы), оценена частота и характер ранних осложнений после антиглаукоматозных операций в период отсутствия угрозы развития постковидного синдрома.

2. Получена сравнительная характеристика результатов клинических исследований, выполненных в работе в 2-х подгруппах пациентов с ПОУГ, болевших (1.1. подгруппа) и не болевших (1.2. подгруппа) COVID-19, где в качестве исходных показателей использованы данные ретроспективного анализа.

3. В исследуемых подгруппах было выявлено достоверное повышение офтальмотонуса в постковидном периоде по сравнению с его исходными значениями. В 1.1. подгруппе уровень ВГД составил 22,2 [17,6;24,6] мм рт.ст.; в 1.2. подгруппе — 21,4 [18,3;23,7] мм рт.ст. Наиболее вероятно причиной отрицательной динамики состояния ВГД в обеих группах могли стать снижение комплаентности, приверженности лечению, сложность мониторинга, связанные с эпидемиологическими проблемами в условиях пандемии.

4. Оценка функциональных (периметрические индексы MD, PSD и VFI по данным компьютерной периметрии) и структурных (данные оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва GCC, RNFL, Rim area, Cup area) показателей в обеих группах не было отмечено достоверных признаков прогрессирования глаукомной оптической нейропатии по сравнению с исходными данными. Такой результат может быть объяснен отсроченным характером влияния повреждающих факторов на сетчатку и зрительный нерв, что подтверждено случаями более длительного отсутствия нормализации офтальмотонуса.

5. Принимая во внимание нейротропный характер коронавирусной инфекции, используя конфокальную микроскопию, изучено влияние COVID-19 на нервные волокна роговицы здоровых (без офтальмопатологии) и больных глаукомой. При оценке конфокальных снимков у этих пациентов выявлено наличие в обеих группах изменений в суббазальном слое НВР, характеризующихся истончением, выраженной извитостью, нарушением хода, уменьшением количества нервных волокон. Анализ данных, полученных при использовании программного обеспечения Limer 1.2S, показал снижение  $K_{AL}$  и увеличение  $K_{sym}$  по сравнению с нормой. В группе здоровых, перенесших COVID-10,  $K_{AL} = 2,64$  [2,46;2,92],  $K_{sym} = 0,89$  [0,86;0,93], у больных с ПОУГ, перенесших COVID-19,  $K_{AL} = 2,1$  [1,9;2,6],  $K_{sym} = 0,95$  [0,9;0,96], у больных с ПОУГ, не болевших COVID-19,  $K_{AL} = 2,2$  [2;2,7],  $K_{sym} = 0,96$  [0,94;0,98]. У больных глаукомой эти изменения находились в корреляционной зависимости от стадии заболевания, что подтверждает полученные ранее выводы. При этом дополнительного усиления нейродегенеративных изменений НВР под влиянием COVID-19 у больных глаукомой не отмечено.

6. Анализ частоты и характера ранних осложнений после выполнения антиглаукомных операций у пациентов, перенесших COVID-19, не выявил достоверных различий по сравнению с группой контроля. Отмечена тенденция к избыточному рубцеванию вновь созданных путей оттока, выразившаяся в повышении ВГД в раннем послеоперационном периоде, требовавшая дополнительных усилий для нормализации ВГД. Косвенным подтверждением

наличия рубцевания в зоне вмешательства служил характер фильтрационной подушки в клинко-морфологической оценке Вюрцбургской классификации.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Одним из обязательных условий эффективного лечения первичной глаукомы является контроль за качеством терапии и течением глаукомного процесса. В условиях отсутствия квалифицированного наблюдения, проводимого в сроки, определяемые клинической ситуацией, повышаются риски прогрессирования глаукомного процесса с возможным снижением зрительных функций. Это подтверждается такими обстоятельствами, как, например, длительная пандемия, вызванная короновирусной инфекцией. Такая ситуация приводит не только к снижению комплаентности и приверженности лечению. Сам возбудитель, обладая нейротропностью, вызывает поражение в том числе нервных волокон роговицы.

Все это необходимо учитывать при организации всего комплекса организационно-лечебного процесса.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Еричев В.П., Абдуллаева Э.Х. Герпесвирусная инфекция, глаукома и офтальмогипертензия // **Национальный журнал глаукома. – 2020. – Vol. 19, N 1. – P. 61-68**
2. Еричев В.П., Абдуллаева Э.Х., Мазурова Ю.В. Сравнительная оценка возможного влияния хронической герпесвирусной инфекции на интра- и послеоперационные осложнения у больных глаукомой // **Национальный журнал глаукома. – 2022. – Vol. 21, N 1. – P. 46-53**
3. Еричев В.П., Абдуллаева Э.Х., Мазурова Ю.В. Частота и характер интра- и ранних послеоперационных осложнений после антиглаукомных операций // **Вестник офтальмологии. – 2021. – Vol. 137, N 1. – P. 54-59**
4. Еричев В.П., Сурнина З.В., Абдуллаева Э.Х. Состояние нервных волокон роговицы у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию // **Национальный журнал глаукома. – 2021. – Vol. 20, N 4. – P. 17-25**
5. Абдуллаева Э.Х. Общеофтальмологические вопросы коронавирусной инфекции // **Национальный журнал глаукома. – 2021. – Vol. 20, N 3. – P. 102-108**

## Список сокращений

COVID-19 – Coronavirus disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года  
KAL – коэффициент анизотропии направленности  
SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус-2, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом  
АГО – антиглаукомная операция  
БА – болезнь Альцгеймера  
ВГД – внутриглазное давление  
ВГЖ – внутриглазная жидкость  
ВПГ -1 -2 – вирус простого герпеса, 1 типа, 2 типа  
ГОН – глаукомная оптическая нейропатия  
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки  
ДЗН – диск зрительного нерва  
НВР – нервные волокна роговицы  
НГСЭ – непроникающая глубокая склерэктомия  
ОКТ – оптическая когерентная томография  
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СНВС – слой нервных волокон сетчатки  
СТЭ – синустрабекулэктомия  
ЦМВ – цитомегаловирус